



Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord

Young women breast cancer epidemiology in North Africa

Mots-clés: Cancer du sein – Femme jeune – Registre des cancers – Épidémiologie – Afrique du Nord.

Keywords: Breast cancer – Young women – Cancer registry – Epidemiology – North Africa.

Y. Belkacémi^{1,2}, **H. Boussen**^{1,3}, **M. Hamdi-Cherif**^{1,4}, **A. Benider**^{1,5},
H. Errihani^{1,6}, **H. Mrabti**⁶, **K. Bouzid**^{1,7}, **A. Bensalem**^{1,8}, **S. Fettouki**⁵,
M. Ben Abdalah⁹, **L. Abid**¹⁰, **J. Gligorov**^{1,11}

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent. En Occident, une femme sur 8 développera un cancer du sein au cours de sa vie (1, 2). Son incidence augmente avec l'âge et sa fréquence est plus importante à la ménopause. La littérature occidentale rapporte une incidence variable des cancers du sein chez les femmes de moins de 35 ans aux alentours de 4% (3).

En Afrique du Nord et au Moyen-Orient, le cancer du sein est également le premier cancer de la femme. Il représente 14 à 42% de tous les cancers féminins avec une augmentation exponentielle (4). Son incidence standardisée selon l'âge (ISA) varie entre 9,5 et 54 pour 105 femmes. Ces éléments font que l'Organisation mondiale de la

1. Association de radiothérapie et d'oncologie de la Méditerranée (Arome; www.aromecancer.org).

2. Service d'oncologie-radiothérapie, hôpital Henri-Mondor, Créteil; APHP, universités Paris XII, Paris, France, et CHPG, Monaco.

3. Université de Tunis, Tunisie.

4. Université de Sétif, Algérie.

5. Centre Ibn Roshd et université de Casablanca, Maroc.

6. INO et université de Rabat, Maroc.

7. CPMC et université d'Alger, Algérie.

8. CHU Benbadis et université de Constantine, Algérie.

9. Institut Salah Azaiez, Tunis, Tunisie.

10. Faculté de médecine d'Alger, Algérie.

11. Service d'oncologie médicale, hôpital Tenon, Cancer-Est; APHP, universités de Paris VI, Paris, France.

santé (OMS) considère le cancer du sein comme une priorité de santé publique et un problème majeur chez la femme dans cette région du monde (5).

En Afrique du Nord, l'incidence élevée des cancers du sein chez la femme jeune représente une réalité épidémiologique et fait poser légitimement la question de ses déterminants. Il nous a semblé fondamental d'illustrer cette réalité par des données objectives de la littérature en essayant d'expliquer cette particularité géographique et démographique par l'impact d'éventuels déterminants épidémiologiques ou génétiques, de facteurs de risque particuliers ou de biologie tumorale spécifiques à cette région du monde.

Cependant, l'objectivité de la discussion peut être compromise par les points suivants :

- au plan épidémiologique, les données ne sont pas exhaustives ;
- au plan du déterminisme génétique, les études sont peu nombreuses et méthodologiquement critiquables, car souvent non appariées ;
- au plan des facteurs de risque, l'occidentalisation du mode de vie (diminution de la fécondité et de l'allaitement, augmentation de l'âge à la première grossesse, obésité...) rend difficile l'interprétation d'une telle différence entre l'Occident et l'Afrique du Nord ;
- enfin, au plan biologique, il n'y a pas d'explications évidentes. Certaines hypothèses mériteraient une démonstration par une recherche approfondie et ciblée.

Dans la première partie de ce travail, nous discutons de l'évolution du cancer du sein en général et de l'incidence particulière des cancers du sein chez la femme jeune dans le contexte démographique des 3 pays d'Afrique du Nord. La seconde partie aborde la discussion des différents déterminants susceptibles d'influencer l'incidence des cancers du sein chez la femme jeune en Afrique du Nord. Nous discutons également les données des différents registres et des études descriptives de la région, ainsi que l'impact potentiel du déterminisme génétique.

Évolution démographique en Afrique du Nord

Populations

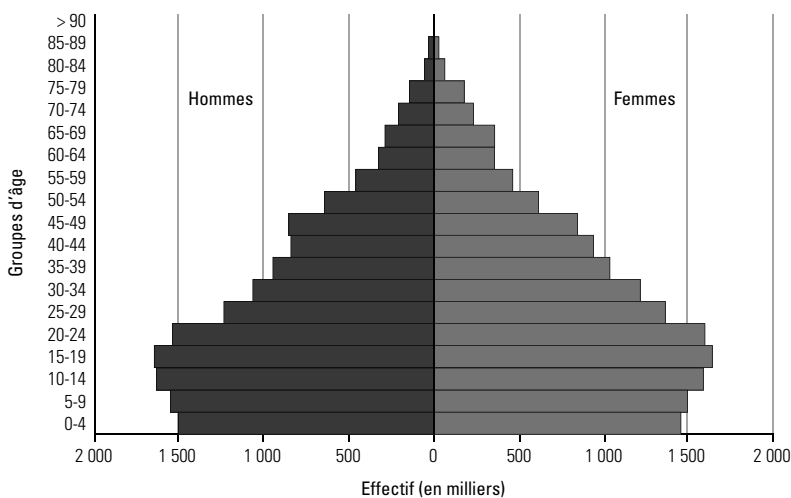
En termes démographiques, les derniers recensements de population des 3 pays du Maghreb (Algérie, Maroc, Tunisie) montrent que, depuis 1972, la population algérienne croît plus rapidement que celles de la Tunisie ou du Maroc. Selon les données du recensement général de la population algérienne, elle avoisinait les 35 millions d'habitants en 2008. Au Maroc, le Haut Commissariat au Plan a estimé la population à 31 millions de personnes en 2008. Le recensement de 2004 a estimé la population tunisienne à 10 millions. Au total, l'Afrique du Nord compte aujourd'hui plus de 80 millions de citoyens, si on inclut les 4 millions de Libyens et les 2 millions de Mauritaniens. Comparativement aux années 1970, les estimations pour les 3 pays étaient de 13, 16 et 9 millions de personnes respectivement, soit l'équivalent de la seule population de l'Algérie aujourd'hui.

Pyramide des âges

Les taux de croissance démographiques des 3 pays ont connu en un siècle une évolution quasi identique. Au Maroc, par exemple, la population, qui était de 5 millions en 1900, a connu une croissance rapide au cours du XX^e siècle dépassant les 3 % par an dans les années 1950. Ce taux est tombé à 1,4 % en 2004, puis à 1,1 % en 2007 (taux de croissance équivalent à la moyenne mondiale) [6]. Ce ralentissement correspond à une baisse très rapide du taux de fécondité, passé de 7 enfants par femme vers 1970 à 2,5 à la fin des années 2000. En Algérie, la première étude démographique de 1970 avait montré que la fécondité dépassait 8 enfants par femme. Dans l'étude de 1995, sur un échantillon représentatif de 6 000 Algériennes, la fécondité a été divisée par 3 en 25 ans. En Tunisie, l'indice de fécondité a été estimé à 2,2 en 1999. De nombreux facteurs comme l'interdiction de la polygamie, la progression de la contraception ou la scolarisation des filles ont contribué à la diminution des taux de fécondité des femmes maghrébines. Cependant, le facteur essentiel de la baisse de fécondité a été l'élévation de l'âge moyen de la femme au mariage : de moins de 20 ans en 1960 dans les 3 pays, il est passé à plus de 28 ans en 2000 (6).

En conséquence, les pyramides des âges des 3 pays d'Afrique du Nord sont bouleversées et prennent la forme d'une toupie, comme dans la majorité des autres pays (*figure*). Contrairement à l'Union européenne, où le groupe quinquennal le plus nombreux est actuellement celui des 35-39 ans, en Afrique du Nord, ce sont les 15-19 ans qui forment le groupe quinquennal le plus nombreux, largement devant les 0-4 ans, pendant que le vieillissement ne fait que s'amorcer (7).

FIGURE. Pyramide des âges au Maghreb (exemple du Maroc).



La fécondité n'est pas le seul déterminant de la pyramide des âges : l'espérance de vie a augmenté de presque 20 ans entre 1975 et 1995. La mortalité infantile, très élevée en 1970, a considérablement régressé à 5,5 % en Algérie, 5,3 % au Maroc et 2,8 % en Tunisie en 1996, ce qui, évidemment, a largement contribué au bouleversement de cette pyramide des âges. En 2004, la population tunisienne était composée à 64 % d'une population âgée de 15 à 59 ans (6).

Évolution de l'incidence des cancers du sein en Afrique du Nord : inventaire des registres

L'OMS a publié pour la première fois en 1966 un ouvrage dédié à l'incidence des cancers dans les 5 continents ("*Cancer Incidence in Five Continents*"). Cette même année fut créée à Tokyo l'Association internationale des registres du cancer (AIRC, ou IACR en anglais), qui avait pour missions l'établissement de standards pour l'enregistrement des cancers, la formation des chercheurs des différents pays impliqués dans la mise en place de ces registres, la publication des données et l'organisation des réunions scientifiques. Ce n'est qu'en 2003 que l'IACR publia "*Cancer incidence in developing countries*" et "*Cancer in Africa*", en plus de quelques monographies par pays (8).

Selon les données de l'IACR, sur plus de 400 registres de population du cancer à travers le monde, l'Afrique n'a compté que 3 registres validés en 1979, 11 registres validés en 1986, 26 registres validés en 1996 et 47 registres validés en 2006. De plus, sur l'enregistrement des cancers, on constate que l'Afrique est le continent le moins couvert par les registres de population (11 %) [8-11].

En Algérie, les premiers registres d'Alger, de Sétif et d'Oran ont été créés dans les années 1980. En 2008, les registres du cancer couvraient une population de plus de 12 millions d'habitants sur les 35 millions que compte le pays. Historiquement, le premier registre de population mis en place en 1985 est celui d'Alger. Il n'enregistrait cependant que les seuls cancers digestifs, avant de s'étendre en 1992 aux autres localisations (12), puis à toutes les localisations à partir de 1993. Les registres du cancer de Sétif et d'Oran ont été mis en place en 1987 et 1995 respectivement (13, 14). Seuls ces premiers registres ont été validés par l'IACR ; 11 autres registres de population sont en cours (14).

En Tunisie, 3 registres (Nord, Centre, et Sud) fonctionnent depuis 1987. Leurs données ont été publiées dans "*Cancer in Africa*" en 2003 (8). Le nombre des cancers était de 4080 pour la période 1993-2001 pour le registre Nord, 4042 pour la période 1995-1998 pour le registre Centre, et 2533 pour la période 1997-1999 pour le registre Sud.

Au Maroc, il y a également 2 registres de cancers à Casablanca et Rabat. Le premier registre reconnu officiellement est celui de la région du Grand Casablanca. Il a été créé en 2004 grâce à l'étroite collaboration entre le CHU de Casablanca et la Direction régionale de la santé publique du Grand Casablanca. La première édition a pu être publiée en 2007 grâce au soutien de l'association Lalla Salma de lutte contre le cancer, qui va également soutenir la publication de la seconde édition du registre de la région du

Grand Casablanca en 2011, regroupant les données enregistrées entre 2005 et 2007 (15). Le deuxième registre, celui de la ville de Rabat, regroupe les cas incidents de cancers diagnostiqués durant l'année 2005. Il a été publié en 2009.

Épidémiologie des cancers du sein en Afrique du Nord

Données des registres en Algérie

La plupart des registres du cancer mis en place ne permettent qu'une évaluation descriptive de l'épidémiologie, à l'exception de la participation du registre de Sétif à l'étude CONCORD à partir de 300 cas (16). La mise en place des registres régionaux en Algérie a permis d'obtenir une estimation de l'incidence globale du cancer dans le pays proche de la réalité. Son augmentation régulière durant les dernières décennies est réelle, passant en 20 ans d'une incidence globale de 100 pour 105 habitants à 120 pour 105 habitants (14). Chez la femme, le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence de nouveaux cas dans les 3 principaux registres algériens. Son ISA est de 21,6, 17,03 et 34,49 pour 105 femmes pour les registres d'Alger, Sétif et Oran, respectivement. L'évolution entre 1986 et 2005 est marquée par une variation de l'ISA de 10,4 pour 105 femmes pour la période 1986-1989, à 17 pour 105 femmes pour la période 1993-1997 et à 14,2 pour 105 femmes pour la période 2001-2005 (11). Dans une mise à jour récente des données du registre de Sétif pour 2000 à 2008, le nombre de cancers (tous âges confondus) était de 623, avec un taux brut et un ISA de 9,5 et 12,2 pour 105 femmes respectivement. L'incidence la plus élevée était observée chez les femmes de la tranche d'âge 50-54 ans avec un taux de 40,1 pour 105 femmes, tandis que l'ISA chez les femmes de moins de 40 ans était de 24,6 pour 105 femmes, le nombre total de cancers du sein étant de 173 (11). Les données du registre d'Oran de 2006 ont montré une incidence de 44,2% des cancers du sein, avec une ISA de 34,7 pour 105 femmes. Toujours chez la femme jeune de moins de 40 ans, les ISA obtenus à partir des 2 autres registres Algériens sont de 28,3 pour 105 femmes (Alger) et 24,1 pour 105 femmes (Oran) [17, 18].

Données des registres au Maroc

Parmi les 3 336 cas de cancers enregistrés dans le registre de Casablanca pour 2004, 662 nouveaux cas étaient des cancers du sein (36% de l'ensemble des cancers de la femme), soit une incidence de 35 pour 105 femmes. Le taux de cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans par rapport à l'ensemble était de 22% (15).

Dans le registre de Rabat, un total de 763 cas de cancers invasifs a été enregistré durant l'année 2005. Le nombre total de nouveaux cas de cancers du sein était de 130, soit une ISA de 20,5 pour 105 femmes. L'âge médian au diagnostic était de 48 ans. Le taux de cancers du sein survenus chez les femmes jeunes de moins de 35 ans était de 7%. Dans une série rétrospective de 3 757 cas de cancers du sein traités entre janvier 2003 et décembre 2007 à l'Institut national d'oncologie de Rabat, 427 femmes étaient âgées de moins de 35 ans, soit 8,8% des cancers du sein (19).

Données des registres en Tunisie

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en Tunisie, représentant 30 % des tumeurs malignes féminines, avec 2 000 nouveaux cas annuels. L'incidence, qui était autour de 17 femmes sur 105, est actuellement autour de 30 femmes sur 105 selon les données des registres Nord, Centre et Sud tunisiens. L'âge médian au diagnostic se situe autour de 50 ans, soit de 10 ans plus jeune par rapport aux séries occidentales, et environ 10 % des patientes ont moins de 35 ans (20-22).

Dans le registre Nord (Sousse), le nombre de cancers était de 4 080 entre 1993 et 2001 ; l'incidence globale était de 115 et 83 pour 105 habitants pour les cancers masculins et féminins respectivement. Le cancer du sein était le plus fréquent, avec 27,8 % et une ISA de 28 pour 105 femmes. Chez les femmes de 30-34 ans, ces chiffres étaient de 21,7 pour 105 femmes (23, 24). Dans le registre Centre (Tunis), le nombre de cancers entre 1995 et 1998 était de 4 042 et l'incidence globale était de 103 et 78 pour 105 habitants pour les cancers masculins et féminins respectivement. Le cancer du sein était le plus fréquent, représentant 30 % des cas avec une ISA de 25,3 pour 105 femmes. L'incidence chez les femmes de moins de 35 ans était de 11 %. Dans le registre Sud (Sfax), le nombre de cancers était de 2 533 entre 1997 et 1999 ; l'incidence globale était de 108 et 79 pour 105 habitants pour les cancers masculins et féminins respectivement. Entre 2000 et 2002, le nombre de cancers enregistrés était de 2 713, avec une incidence globale de 119 et 81 pour 105 habitants pour les cancers masculins et féminins respectivement. Le cancer du sein était le plus fréquent chez la femme (30 % des cas), avec une incidence de 28 pour 105 femmes et un âge moyen de 52 ans, et il touchait la femme de moins de 35 ans dans 7,4 % des cas (25).

Comme dans les autres pays du Maghreb, les séries rétrospectives publiées en Tunisie montrent une incidence de 8 à 12 % de cancers du sein chez les femmes de moins de 35 ans, avec une incidence entre 16 et 27 et une ISA de 28,5/105 femmes (*tableau I*).

TABLEAU I. Études rétrospectives de grandes séries de cancer du sein en Tunisie.

Auteur (réf.)	Année	N	Âge médian	< 35 ans (%)	IB	ISA
Maalej et al. (37)	1994	689	50	8	16,7	-
Maalej et al. (21)	2004	1 437	51	10,2	27,1	28,5
Ben Ahmed et al. (42)	1990-8	729	50	-	-	-

N : nombre de cas ; IB : incidence brute ; ISA : incidence standardisée ajustée sur l'âge pour 105 femmes.

Discussion : données épidémiologiques et profil des cancers du sein

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en Afrique du Nord et au Moyen-Orient. Son incidence standardisée et ajustée sur l'âge varie entre 9,5 et 54 pour 105 femmes (26). En Afrique du Nord, les données des registres régionaux des 3 pays

montrent que le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent, avec en moyenne un quart des cancers (9, 10, 27, 28). L'incidence standardisée des cancers du sein en Algérie se situe entre 18,8 et 60,5 pour 105 femmes selon le registre local considéré. Elle est en moyenne de 29 pour 105 femmes en Tunisie et de 35 pour 105 femmes au Maroc (*tableau II*). Les taux extrêmes observés chez la femme maghrébine de moins de 35-40 ans sont de 7 % et 22 %. Dans le registre libyen de Benghazi, le cancer du sein représente 25 % des cancers féminins avec un âge au diagnostic largement inférieur à celui des femmes européennes (27, 28).

TABLEAU II. Incidences ajustées apparaissant sur les registres d'Afrique du Nord.

Registres	Rabat	Casablanca	Sétif	Alger	Tunis	Sousse	Sfax	Benghazi	Gharbiah	Europe
Réf. biblio.	(31)	(15)	(11)	(17)	(23)	(24)	(25)	(27)	(50)	(9, 10, 26)
Pays		Maroc		Algérie	Tunisie		Libye	Égypte	Europe	
Incidence*	35,8	35,0	18,8	60,5	29,6	29,8	28,0	23,3	42,5	71,5

* (standardisée/âge/105 h)

El Saghir et al. (4) ont repris récemment la totalité des séries publiées entre les années 1990 et le début des années 2000 dans les pays arabes. Ils ont noté que l'incidence standardisée sur l'âge était comprise entre 9,5 et 46,7 pour 105 femmes selon le pays considéré au Moyen-Orient et en Afrique du Nord. Ils ont également observé que l'âge médian dans la majorité de ces pays était inférieur ou égal à 50 ans. Ces données sont corrélées avec celles rapportées dans une autre revue publiée par Najjar et Easson en 2010 à partir de 28 articles consacrés au cancer du sein dans le monde arabe : Arabie saoudite, Bahrain, Qatar, Koweït, Émirats, Oman, Yémen, Iraq, Syrie, Jordanie, Liban, Égypte, Lybie, Algérie, Tunisie, Maroc et Soudan. Dans cette revue, au moment du diagnostic, l'âge médian était de 45,4 ans et deux tiers (65,5 %) des patientes avaient moins de 50 ans (29).

Les travaux réalisés plus spécifiquement dans les pays d'Afrique du Nord montrent des chiffres concordants. Dans les séries tunisiennes, les incidences rapportées se situent entre 16 et 27 % avec une ISA de 28 pour 105 femmes. Cette incidence standardisée est passée de 16,7 pour 105 femmes en 1994 à 28,5 pour 105 femmes en 2004, tandis que le taux de cancer chez les femmes de moins de 35 ans est estimé à 10 % (21). Ce dernier est très proche du taux retrouvé dans une série algérienne de 7 223 patientes traitées entre 1995 et 2007 au centre Pierre-et-Marie-Curie d'Alger. Les auteurs ont rapporté un taux de 12 % de cancers du sein chez des patientes de moins de 35 ans dont trois quarts d'entre elles avaient entre 30 et 35 ans (30). Au Maroc, les données des registres de Casablanca et de Rabat situent l'incidence standardisée sur l'âge à 35 pour 105 femmes, avec un taux de cancer chez les moins de 35 ans de 7 % dans le registre de

Rabat et de 22% dans le registre de Casablanca (15, 31). Les différences d'incidence d'une région à une autre, comme on peut l'observer dans les données des registres marocains ou algériens ou dans les séries publiées en Afrique du Nord, peuvent être expliquées (au moins en partie) par les surestimations liées au traitement d'un très grand nombre de malades dans les régions à forte concentration de moyens pour la prise en charge (comme Alger, Oran ou Constantine), contrastant avec une sous-estimation de l'incidence dans les régions démunies en termes de centres de traitement au moment de l'enregistrement (comme à Sétif).

Les données épidémiologiques rapportées dans les 3 pays sont obtenues à partir d'un nombre limité de registres régionaux. Elles sont comparables et concernent des zones géographiques bien définies plutôt que de recourir à celles d'un enregistrement généralisé de qualité médiocre. Les incidences standardisées d'Afrique du Nord sont actuellement beaucoup plus homogènes que par le passé: les chiffres actuels sont largement plus bas par rapport aux anciennes données rapportées à partir des registres tunisiens (32, 33) et algérois (34) dans les années 1990. Ils sont également plus bas que les chiffres des autres registres occidentaux: registre français (91,9/105 femmes) ou registre des autres pays européens comme l'Espagne (45,8/105 femmes), le Danemark ou la Suède (7, 35). De plus, quelles que soient les tranches d'âge considérées entre 20 et 44 ans, l'incidence observée dans les registres d'Afrique du Nord est 2 à 7 fois plus importante que les chiffres de la base SEER (*tableau III*).

TABLEAU III. *Incidences spécifiques par tranche d'âge : comparaison des données du Registre des cancers du nord tunisien (RCNT) et de la base SEER (d'après [22]).*

Âge (années)	RCNT	SEER
20-24	1,7	7,7
25-29	4,8	23,3
30-34	21,8	55,2
35-40	37,2	113,3
40-44	69,8	192,4

Il est vraisemblable que la modification progressive de l'épidémiologie et des profils des cancers du sein durant la prochaine quinzaine d'années va concerner la totalité des pays émergents du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord. La mise en place de nombreux programmes de dépistage, l'occidentalisation des pays émergents, la modification des habitudes alimentaires (associée à une augmentation de l'obésité et au manque d'activité physique), l'augmentation de l'espérance de vie, l'augmentation de la fréquence des premières grossesses tardives après 30 ans, la réduction de la fécondité ou la lactation moins prolongée sont quelques-uns des paramètres connus et capables de bouleverser ces données (14).

Comparativement à l'Europe et à l'Amérique du Nord, l'âge médian de survenue des cancers du sein est plus jeune de 12 ans en moyenne (48 à 51 ans versus 61 à 63 ans) chez la femme maghrébine. Le taux de cancer du sein chez les femmes

de moins de 35 ans se situe entre 8 et 12 % (21, 36). Outre la pyramide des âges, l'exposition hormonale, le contexte nutritionnel, l'activité physique et d'autres facteurs sont régulièrement cités pour expliquer ces différences. En Tunisie, par exemple, contrairement aux données publiées en 1994 (37) et qui montraient deux pics d'incidence aux tranches d'âge 45-49 ans et 60-64 ans, les données de 2004 indiquaient une augmentation continue de l'incidence entre 40 et 55 ans. Les différences épidémiologiques pourraient s'expliquer par le contexte environnemental, les habitudes nutritionnelles, la génétique ou d'autres facteurs comme l'augmentation de l'âge à la première grossesse après 30 ans (12,9 % en 1994 contre 18,9 % en 2004) et de la nulliparité (14,3 % en 1994 contre 16,5 % en 2004) [21]. Toutes ces évolutions socioculturelles vont probablement induire un effet cohorte ou de génération, comme cela a été montré par des études menées en Suède et à Hong Kong (22). Selon les données tunisiennes (22), on note un écart entre les courbes de répartition selon l'âge comparativement aux registres du Bas-Rhin, de Grenade et de Villa Nova de Gaia (Portugal), qui a nettement diminué, surtout entre femmes tunisiennes et portugaises. Cela s'explique probablement par un effet de génération du fait de l'élévation du niveau socioéconomique en Tunisie. Selon les auteurs, la fréquence élevée de femmes de moins de 35 ans ne s'explique pas par les courbes démographiques mais plutôt par l'incidence faible de cancer du sein en Tunisie dans les classes d'âge inférieur à 50 ans (22).

Outre les formes classiques de cancers du sein, l'âge est également retrouvé comme un facteur déterminant dans les cancers du sein inflammatoires (CSI). L'âge moyen de survenue des CSI chez les femmes tunisiennes est de 43 ans, inférieur de 12 ans aux données de l'étude SEER 1988-2000. Il existe de surcroît en Tunisie une proportion relativement élevée (10 %) de femmes de moins de 35 ans présentant un CSI (38, 39).

Biologie et cancer du sein de la femme jeune en Afrique du Nord

Comparativement à l'Europe et à l'Amérique du nord, le grade et la taille tumorale au diagnostic des cancers du sein au Maghreb sont largement plus élevés. De plus, le profil pathologique des cancers du sein semble lié à l'âge des patientes. Dans l'étude de Chalabi et al. (40) à partir de données collectées entre 2002 et 2007, les patientes tunisiennes, libanaises et marocaines étaient 10 ans plus jeunes que les patientes occidentales et présentaient des tumeurs plus fréquemment de type luminal B avec des caractéristiques plus agressives (grade SBR plus élevé et taux d'envahissement ganglionnaire plus important). De plus, il a été noté dans cette population de la rive sud l'expression fréquente de 16 gènes d'intérêt différents comme *MMP9*, *VEGF*, *PHB1*, *BRCA1*, *TFAP2C*, *GJA1* et *TFF1*.

Les tumeurs non-*BRCA1* algériennes sont également plus souvent de plus haut grade, non hormonosensibles et avec une atteinte ganglionnaire plus importante que les tumeurs françaises (41). La fréquence des tumeurs de grades II et III dans les

populations africaines est élevée, entre 65 à 86 %. Cela est parfaitement corrélé au statut RH- et à la fréquence de l'envahissement ganglionnaire (42, 43). À l'évidence, la faible proportion de cancers de bas grade versus haut grade dans ces populations jeunes pourrait trouver son explication dans une oncogenèse et une biologie tumorale spécifiques avec des voies différentes, même si l'hypothèse de transformation en grade élevé des tumeurs de bas grade lors d'un long délai au diagnostic a été longtemps défendue (44). Les spécificités concernant le haut grade et la non-hormonosensibilité tumorale, associées à une présentation localement avancée ou métastatique d'emblée fréquente, sont retrouvées chez les patientes de moins de 35 ans dans d'autres pays méditerranéens où l'âge lui-même est indifféremment considéré comme un facteur indépendant de survie (45, 46).

Déterminisme génétique et autres facteurs de risque de cancer du sein de la femme jeune

La mutation de *BRCA1* est responsable d'une proportion significative de cancers héréditaires du sein et de l'ovaire (47). Dans les populations occidentales, cette mutation confère un risque de 80 % de développer un cancer du sein au cours de la vie, avec en moyenne 40 % des porteuses du gène muté qui développeront un cancer du sein à l'âge de 50 ans (48). Cependant, ce risque pourrait être modifié par les facteurs environnementaux, le style de vie, l'histoire de la reproduction et l'alimentation. En effet, il a été montré que les porteuses de la mutation nées après 1940 avaient un risque de développer un cancer du sein largement plus élevé que celles nées avant 1940 (49).

Les données épidémiologiques d'incidence du cancer du sein en Afrique du Nord et les taux élevés chez la femme de moins de 35-40 ans suggèrent fortement la contribution des paramètres génétiques comme la mutation de *BRCA1*. Dans une étude quantitative et d'analyse séquentielle du gène *BRCA1* chez des cas familiaux et sporadiques algérois, une fréquence remarquable de 9,8 % de mutation *BRCA1* a été observée dans les cas sporadiques jeunes, contre 36,4 % dans les cas de cancers familiaux algériens (contre 10,3 % dans les cas familiaux français des cancers du sein et de l'ovaire). Cette étude a également montré que les tumeurs non-*BRCA1* algériennes étaient significativement de plus haut grade, et survenaient à un âge plus jeune que les tumeurs non-*BRCA1* françaises (41). Au final, ce travail a conclu à une plus grande fréquence de mutations *BRCA1* parmi les cancers du sein de la femme jeune algérienne par rapport à la femme européenne, qui pourrait être expliquée (au moins en partie) par la forte contribution de la génétique révélée par le contexte de la faible incidence de cancer du sein. Dans une étude israélienne incluant 60 % de patientes d'origine ashkénaze, même si les effectifs sont limités pour tirer des conclusions définitives, le taux de mutation *BRCA1/2* était plus fréquent dans le sous-groupe des patientes très jeunes (moins de 35 ans) [45].

Conclusion

Le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, avec cependant une incidence 2 à 3 fois plus basse par rapport aux pays occidentaux. Ces données, de bonne qualité et validés par l'IACR, émanent pour les 3 pays d'Afrique du Nord de registres régionaux mis en place depuis plus de 10 en Algérie et en Tunisie, et depuis 6 ans au Maroc. Ces registres montrent une certaine disparité des chiffres qui pourrait être liée à l'hétérogénéité en termes de disponibilité de centres de référence pour la prise en charge des cancers au plan régional.

En plus des particularités épidémiologiques, le cancer du sein est observé plus fréquemment chez les femmes jeunes ou très jeunes par rapport aux pays occidentaux, et à des stades localement avancés. Le pourcentage d'envahissement ganglionnaire histologique, de tumeurs de haut grade et sans récepteurs hormonaux est également plus élevé. La mutation de *BRCA1* est aussi plus fréquemment rapportée; cependant, cette forte contribution de la génétique doit être considérée dans le contexte de la faible incidence du cancer du sein par rapport à l'Occident.

Certaines prévisions maghrébines prévoient au moins un doublement des cas d'ici à 2024, avec une élévation de l'âge moyen au diagnostic au-delà de 53 ans et une baisse de la proportion des femmes de moins de 35 ans qui ne dépasserait plus 5%. Ce bouleversement, qui touchera les 3 pays d'Afrique du Nord dans les 15 prochaines années, serait lié à davantage de facilité d'accès aux moyens diagnostiques et au développement des campagnes de dépistage, à une amélioration des conditions socioéconomiques et de l'espérance de vie de la population et à l'occidentalisation des habitudes de vie et des modes socioculturels dans cette région du monde.

Références bibliographiques

- [1] Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. *Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol* 2001;2:133-140.
- [2] *National Cancer Institute annual cancer statistics review, including Cancer Trends: 1950-1985* (1989). Bethesda, Maryland, National Institute of Health, USA.
- [3] Yankaskas BC. *Epidemiology of breast cancer in young women. Breast Dis* 2005-2006;23:3-8.
- [4] El Saghir NS, Khalil MK, Eid T et al. *Trends in epidemiology and management of breast cancer in developing arab countries: a literature and registry analysis. Int J Surg* 2007;5:225-33.
- [5] Hance KW, Anderson WF, Devessa SS, Young HA, Levine PH. *Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. J Nat Cancer Inst* 2005;97:966-75.
- [6] Kateb K, Ouadah-Bedidi Z. *L'actualité démographique du Maghreb. Document INED. Enseigner la guerre d'Algérie et le Maghreb contemporain. Actes de la DESCO. Université d'été 2001;pp.1-25.*
- [7] Globocan. <http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm>
- [8] Parkin DM, Ferlay J, Hamdi-Cherif M, Sitas F, Thomas JO, Wabinga, H, Whelan SL eds. *Cancer in Africa: epidemiology and prevention. Lyon: IARC Press, 2003. 414 p. IARC Scientific Publication No 153.*

- [9] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, eds. *Globocan 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC cancer base No 5, version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004.
- [10] Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H. *Cancer incidence in five continents, vol.I–VIII IARC Cancer Base No 7*. Lyon; 2005.
- [11] Hamdi Cherif M, Guerra D, Abdellouche D et al. *Cancer incidence in Sétif 1998–2002*. In: Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P eds. *Cancer incidence in five continents, vol.IX*. Lyon, IARC Scientific Publications No 160, 2008.
- [12] Abid L, Ouchfoun A, Naceur D, Benabadjji R. *Plaidoyer Chir Constantine* 1985;4:1–5.
- [13] Hamdi-Cherif M, Sekfali N, Coleman MP. *Incidence du cancer dans la wilaya de Sétif, Algérie*. *Bull Cancer* 1991;78:155–67.
- [14] Abid L. *Cancer epidemiology in Algeria: best use of cancer registers*. *J Afr Cancer* 2009;1:98-103.
- [15] Benider A, Bennani Othmani M, Harif M et al. *Registre des cancers de la région du Grand Casablanca, année 2004, édition 2007*.
- [16] Coleman MP, Quaresma M, Berrino F et al. *Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD)*. *Lancet Oncol* 2008;9:730–56.
- [17] Ministère de la Santé et de la Population, Institut national de santé publique. *Registre des tumeurs d'Alger, année 2006* (www.sante.dz/insp/registre-tumeurs-alger-2006.pdf).
- [18] *Registre des cancers d'Oran. 14e Rapport*. Document CHU d'Oran, service d'épidémiologie et de médecine préventive, nov. 2006.
- [19] Abahssain H, Lalya I, El M'Rabet F et al. *Outcome in young women with breast cancer: moroccan experience*. Abstract book of the 35th European society of medical oncology congress, Milan 8-12 Oct. 2010.
- [20] Khanfir A, Frikha M, Kallel F et al. *Breast cancer in young women in the south of Tunisia*. *Cancer Radiother* 2006;10:565-71.
- [21] Maalej M, Hentati D, Messai T et al. *Breast cancer in Tunisia in 2004: a comparative clinical and epidemiological study*. *Bull Cancer* 2008;95:E5-9.
- [22] Ben Abdallah M, Zehani S, Maalej M et al. *Breast cancer in Tunisia: epidemiologic characteristics and trends in incidence*. *Tunis Med* 2009;87:417-25.
- [23] Ben Abdallah M, Zehani S, Hizem Ben Ayoub W. *North Tunisia Cancer Registry. Third report: 1999–2003. Internal report*. mansour.benabdallah@rns.tn
- [24] Korbi S, Hmissa S, Jaidane L et al. *Cancer Incidence in Sousse 1998–2002*. In: Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P eds. *Cancer incidence in five continents, vol.IX*. IARC Scientific Publications No 160. Lyon; 2008.
- [25] Sellami A, Sellami Boudawara T et al. *Incidence des cancers dans le gouvernorat de Sfax: 2000–2002, édition 2007*.
- [26] Curado MP, Edwards B, Shin HR eds. *Cancer incidence in five continents, vol.IX*. IARC Scientific Publications No 160. Lyon: IARC; 2007.
- [27] El Mistiri M, El Mangush M, El Sahli N. *Cancer incidence and mortality in eastern Libya, 2004*. *Benghazi Cancer Registry*.
- [28] El Mistiri M, Verdecchia A, Rashid I et al. *Cancer incidence in eastern Libya: the first report from the Benghazi Cancer Registry, 2003*. *Int J Cancer* 2006;120:392–7.
- [29] Najjar H, Easson A. *Age at diagnosis of breast cancer in arab nations*. *Int J Surg* 2010 Jun 19 [Epub ahead of print].
- [30] Bendib A. *Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans et chimiothérapie postopératoire immédiate*. Présentation au 25^e forum de cancérologie. Palais des Congrès, Paris, 21-23 juin 2005.
- [31] Tazi MA, Benjaafar N, Er-Raki A. *Registre des cancers de Rabat. Incidence des cancers à Rabat, année 2005, édition 2009*.
- [32] Korbi S, Descoteaux-Chatti D. *Le cancer dans le centre tunisien*. Sousse: Copie Eds, 1995.
- [33] Nogues C. *Facteurs de risque de cancer du sein: les tendances*. *Bull Cancer* 1994;81:722-5.

- [34] Hamouda D, Oublil M, Kaïti T, Belgacem A. *Registre des tumeurs d'Alger. In: Rapport publié par l'Institut national de santé publique, Alger, 1994.*
- [35] Botha JL, Bary F, Saukila DM et al. *Breast cancer incidence and mortality trends in 16 european countries. Eur J Cancer 2003;39:1718-29.*
- [36] www.caducee.net/
- [37] Maalej M, Frikha H, Ben Salem S et al. *Le cancer du sein en Tunisie: étude clinique et épidémiologique. Bull Cancer 1999;86:302-6.*
- [38] Zell JA. *Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. Breast Cancer Res 2009;11:R9.*
- [39] Boussen H, Bouzaïene H, Ben Hassouna J, Gamoudi A, Benna F, Rahal K. *Inflammatory breast cancer in Tunisia: reassessment of incidence and clinicopathological features. Semin Oncol 2008;35:17-24.*
- [40] Chalabi N, Bernard-Gallon DJ, Bignon YJ et al. *Comparative clinical and transcriptomal profiles of breast cancer between french and South Mediterranean patients show minor but significant biological differences. Cancer Genomics Proteomics 2008;5:253-61.*
- [41] Uhrhammer N, Abdelouahab A, Lafarge L et al. *BRCA1 mutations in algerian breast cancer patients: high frequency in young, sporadic cases. Int J Med Sci 2008;5:197-202.*
- [42] Ben Ahmed S, Aloulou S, Bibi M et al. *Breast cancer prognosis in tunisian women: analysis of a hospital series of 729 patients. Sante Publique 2002;14:231-41.*
- [43] Al-Kuraya K, Schraml P, Sheik S et al. *Predominance of high-grade pathway in breast cancer development of Middle East women. Mod Pathol 2005;18:891-7.*
- [44] Simpson PT, Reis-Filho J, Gale T, Lahani SR. *Molecular evolution of breast cancer. J Pathol 2005;205:248-54.*
- [45] Paluch-Shimon Si, Ido Wolf I, Sadetzki S et al. *Association between very young age and adverse characteristics of breast cancer at presentation amongst israeli women. Am J Clin Oncol 2010 [Epub ahead of print].*
- [46] Livi L, Meattini I, Saieva C et al. *The impact of young age on breast cancer outcome. Eur J Surg Oncol 2010;36:639-45.*
- [47] Ford D, Easton D, Bishop D et al. *Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1994;343:692-5.*
- [48] Antoniou A, Pharoah P, Narod S et al. *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72:1117-30.*
- [49] King MC, Marks JH, Mandell JB et al. *Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003;302:643-6.*
- [50] Amal SI, Hany H, Kadry I et al. *Cancer incidence in Gharbiah 1999–2002. In: Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P editors. Cancer incidence in five continents, vol.IX. IARC Scientific Publications No 160, Lyon, 2008.*